Les grands essais de prévention cardiovasculaire

S'il a été démontré avec un haut niveau de preuve que plus d'une dizaine de médicaments réduisaient significativement le risque d'accident vasculaire cérébral invalidant ou de mortalité totale, on dispose finalement de peu d'informations sur les populations potentiellement bénéficiaires et les règles d'ajustement des traitements.

François Gueyffier *

Les maladies cardiovasculaires constituent la cause principale des décès dans les pays à haut niveau de vie, et une source importante de handicap, représenté notamment par l'insuffisance cardiaque, les séquelles d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde. Les thérapeutiques médicamenteuses figurent parmi les mesures efficaces pour réduire le risque de décès prématuré, ou de survenue d'accident cardiovasculaire. Elles sont surtout les mieux validées, du fait de la conduite d'un nombre important d'essais cliniques randomisés, l'industrie pharmaceutique ayant bien compris les avantages qu'elle peut en tirer.

Les essais cliniques demeurent la clé de voûte de la démonstration de la réalité d'un effet thérapeutique, car ils permettent seuls de maîtriser les facteurs de confusion dans la mesure de l'effet.[1] Plusieurs exemples sont désormais disponibles pour illustrer les limites de l'approche observationnelle par rapport à l'approche expérimentale pour démontrer l'efficacité d'une thérapeutique. Ainsi, la vitamine E, le β-carotène et le traitement hormonal de la ménopause semblaient de bons médicaments candidats pour la prévention cardiovasculaire, appuyés sur de grandes cohortes épidémiologiques ou de pharmaco-épidémiologie. La conduite d'essais randomisés puissants a permis de montrer de façon reproductible que la réduction du risque attendue ne correspondait pas à une réalité, avec même un surcroît de risque dans le cas du β-carotène.[2]

Les médicaments de prévention cardiovasculaire disponibles en 2005 visent 4 grandes cibles. Trois de ces cibles sont des facteurs de risque majeur : l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, et le diabète ; la 4e cible est la thrombose, c'est-à-dire un mécanisme à l'origine de la majorité des accidents cardiaques et cérébraux aigus. Le tabagisme est un 5e facteur de risque majeur modifiable ; sa modification n'a pas été étudiée isolément dans des essais cliniques permettant de conclure sur d'autres critères que l'efficacité antitabac. Elle ne sera donc pas traitée. De même, les médicaments de la phase aiguë des accidents cardiovasculaires, la mise en place d'un défibrillateur implantable ou d'un stimulateur, la cardioversion ou la chirurgie ne sont pas concernés par ce qui suit.

L'accumulation de preuves de haut niveau sur l'effet des thérapeutiques disponibles permet de répondre à un nombre croissant de questions, mais en pose encore de nouvelles, qu'il est intéressant d'examiner avec un certain recul et en restant critique vis-à-vis de la confiance dont on peut assortir ces réponses.

** Service de pharmacologie clinique - EA 3736, centre d'investigation clinique - CIC de Lyon, hôpital Louis Pradel, 69677 Bron Cedex*
Courriel : francois.gueyffier@chu-lyon.fr

QUELLE EST L'ANCIENNETÉ DES PREUVES DISPONIBLES ?

La prévention cardiovasculaire vise à réduire le risque de décès prématuré ou d'accident invalidant. Il existe des écarts importants entre les dates auxquelles des preuves ont été apportées sur ces 2 versants du bénéfice, longévité ou handicap, pour les 4 cibles retenues. L'hypertension artérielle a été la première pour laquelle ce type de bénéfice a été validé, il y aura bientôt 40 ans, le diabète étant la dernière, puisque les résultats de l'étude UKPDS n'ont pas encore 10 ans. Il faut souligner la disparité de niveau de preuve de ces résultats. Les 3 essais évaluant les antidiabétiques (UGDP, UKPDS et Stop-NIDDM) ont recruté à eux 3 moins de 10 000 participants, alors que les données disponibles pour les 3 autres cibles cumulent entre 50 000 et 150 000 participants selon la cible (tableau 1).[3-10]

LES GRANDES QUESTIONS RÉSOLUES PAR LES ESSAIS CLINIQUES

Quels sont les accidents influencés par le traitement ?

On entend par accident coronarien majeur la survenue d'un infarctus du myocarde, mortel ou non. Une réduction de ce risque a été observée avec des médicaments poursuivant les 4 cibles définies, de l'ordre de 20 à 30 % en intention de traitement après 5 ans, en accord avec les observations épidémiologiques plaçant ces 4 cibles thérapeutiques comme 4 facteurs de risque coronariens. Un résultat similaire a été observé pour l'accident vasculaire cérébral, avec les mêmes 4 modalités thérapeutiques, mais l'épidémiologie n'avait pas permis de prédire ce résultat pour les hypocholestérolémiants. En effet, l'association cholestérolémie-risque d'accident cérébral n'est pas univoque : elle est positive pour les accidents ischémiques et négative pour les accidents hémorragiques. Avant l'évaluation des statines, les essais cliniques des mesures hypocholestérolémiantes (régime, fibrates, acide nicotinique) n'avaient pas montré d'impact sur les accidents cérébraux. Au contraire, les statines ont montré une réduction du risque similaire à celle observée pour les accidents coronariens, régulièrement confirmée par de nouveaux essais ou leur méta-analyse. C'est un des arguments les plus convaincants à ce jour pour suggérer que l'effet des statines n'est pas expliqué en totalité par la baisse du cholestérol lié aux protéines de basse densité (LDL-cholestérol).

Peu d'informations sont disponibles sur l'impact des médicaments de prévention cardiovasculaire sur l'insuffisance cardiaque, à l'exception des antihypertenseurs : ces derniers ont une efficacité remarquable, avoisinant une réduction de risque de 50 %, pour ce qui concerne les diurétiques, les β-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les sartans. Les antagonistes calciques et les β-bloquants ne semblent pas partager cet effet protecteur spécifique. Il faut rapprocher de ces résultats le fait que les IEC, les sartans et les β-bloquants réduisent la mortalité en cas d'insuffisance cardiaque avérée.

Quels sont les traitements pouvant être considérés comme sûrement efficaces en prévention cardiovasculaire ?

Les preuves les plus simples à interpréter sont apportées par les essais cliniques où une seule molécule a été testée contre un placebo en double insu, à doses fixes ou ajustées à la réponse. Dans l'hypertension artérielle, la plupart des études ont évalué une stratégie de contrôle de la pression artérielle graduelle mettant en jeu l'association de plusieurs molécules, utilisées dans le même ordre d'entrée en jeu, en fonction de la réponse observée. Parfois, les molécules de première ligne pouvaient être différentes au sein d'une même classe. Le niveau de preuve le plus fort concerne alors la ou les molécules de première ligne, le niveau de preuve d'efficacité des suivantes étant impossible à préciser. Les molécules ainsi testées dans les principaux essais de prévention cardiovasculaire dont les résultats étaient positifs sont indiquées dans le tableau 2. La preuve d'un effet contre placebo dans une indication donnée contraint à tester les autres médicaments contre des traitements de référence. On peut extrapoler les résultats de cette comparaison à une comparaison virtuelle contre placebo, mais cette extrapolation repose sur des hypothèses non vérifiables d'indépendance des résultats aux populations étudiées.

Les essais cliniques ont aussi permis de montrer l'invalidité de certaines hypothèses thérapeutiques. Ainsi, les hormones thyroïdiennes et les œstrogènes ont été considérés comme des candidats plausibles en raison de leur

Ancienneté des preuves de réduction de risque apportées par un essai clinique

CIBLE THÉRAPEUTIQUE	DATE DE LA PREMIÈRE PREUVE DE RÉDUCTION DU RISQUE	
	Réduction de la morbidité	Réduction de la mortalité
Hypertension artérielle	1967 : VA 115-129[3]	1991 : STOP[4] (1982 : HDFP[5]*)
Hypercholestérolémie	1971 : Newcastle[6]	1994 : 4S[7]
Diabète	1998 : UKPDS 34	1998 : UKPDS 34[8]
Thrombose	1980 : AMIS[9]	1990 : Smith[10]
Tabagisme	Pas d'ECR sur ce critère	Pas d'ECR sur ce critère

Tableau 1 ECR : essai clinique randomisé. L'étude HDFP figure entre parenthèses, car elle était menée en ouvert pour comparer une prise en charge en clinique spécialisée par rapport aux soins standard.

Médicaments associés à une réduction du risque cardiovasculaire en première intention contre placebo en situation de prévention cardiovasculaire chronique, primaire ou secondaire

CLASSE	MOLÉCULE
Diurétique thiazidique	Hydrochlorothiazide (avec ou sans triamtérène ou amiloride), chlortalidone, bendrofluazide, indapamide
Anti-aldostérone	Spironolactone, éplérénone
β-bloquant	Aténolol, propranolol, métoprolol, acébutolol, timolol, carvédilol, bisoprolol
IEC	Captopril, énalapril, trandolapril, ramipril, perindopril
Sartans	Candésartan
Antagoniste calcique	Nitrendipine
Antiagrégant	Aspirine, association aspirine-dipyridamole, ticlopidine, clopidogrel
Statine	Simvastatine, pravastatine, atorvastatine, lovastatine
Autres hypolipémiants	Gemfibrozil, acide nicotinique, cholestyramine
Acides oméga 3	Acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA)
Anticoagulant	Warfarine
Biguanide	Metformine
Inhibiteur de l'α-glucosidase[18]	Acarbose

Tableau 2 IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

effet bénéfique sur le profil lipidique, et de leur effet testé formellement en prévention secondaire après infarctus du myocarde. Les résultats décevants de la dextrothyroxine administrée à l'homme (tendance délétère à la limite de la signification statistique sur la mortalité totale) ont jeté cette hypothèse dans l'ombre. Pour les œstrogènes, les données semblent plus complexes, avec une absence de bénéfice apparent chez l'homme ou chez la femme ménopausée âgée. Cependant, une méta-analyse en sous-groupes suggère que les œstrogènes délivrés précocement après la ménopause auraient un impact favorable et significatif sur la mortalité totale.

Dans une même classe, il n'est pas possible de dire que tous les médicaments sont équivalents. La notion « effet de classe » recouvre en fait l'absence de preuve qu'un médicament a des effets différents par rapport à d'autres médicaments, et devrait être utilisée avec une extrême réserve dans la pratique.

Quels médicaments peut-on associer ?

En raison du nombre de médicaments disponibles poursuivant des cibles thérapeutiques différentes, il est important de pouvoir dire dans quelle mesure l'efficacité du médicament dépend de la coprescription d'un autre médicament ; en d'autres termes, existe-t-il des interactions entre les effets de ces médicaments ? L'essai clinique en plan factoriel est particulièrement adapté pour répondre à cette question. Un tel plan expérimental est d'ordinaire conçu pour répondre à 2 questions thérapeutiques simultanément, à partir d'une même population, en faisant l'hypothèse a priori d'une absence d'interaction. Cette hypothèse n'est pas toujours vérifiée comme on a pu le voir dans l'étude GISSI-prévention, où les acides oméga-3 ne se sont révélés efficaces que dans la strate des patients non traités par la vitamine E. Au contraire, dans l'étude HOPE, le ramipril s'est révélé efficace, que les patients aient été dans la strate vitamine E ou placebo de vitamine E. C'est avec de tels plans factoriels que l'on a pu montrer que l'atorvastatine était bénéfique chez l'hypertendu modéré sans dyslipidémie significative (essai ASCOT-LLA), ou que l'aspirine réduit le risque coronarien chez l'hypertendu modéré (essai HOT) quelle que soit la cible de pression artérielle diastolique visée.

Le plus souvent, l'essai est conduit simplement en 2 groupes parallèles. Il est alors intéressant de vérifier si le bénéfice observé est homogène entre les strates définies par les coprescriptions. Ainsi, dans l'étude HOPE, le bénéfice du ramipril a pu être observé, que les patients aient pris par ailleurs un antiagrégant plaquettaire, un β-bloquant, un hypocholestérolémiant ou un autre antihypertenseur. Dans l'étude UKPDS, une stratégie de contrôle intensif de la pression artérielle s'est révélée efficace tant sur la prévention des complications cardiovasculaires que des complications microvasculaires du diabète, par comparaison avec une stratégie laxiste vis-à-vis de la pression artérielle, tous les patients étant par ailleurs traités pour leur diabète. En l'absence d'essais cliniques puissants spécifiquement conduits chez des diabétiques, des analyses en sous-groupes ont fréquemment permis de vérifier que les résultats observés sur l'ensemble de la population incluse étaient

Biais et méthodologie à propos des grands essais de prévention cardiovasculaire

L'ESSAI CLINIQUE EN DOUBLE INSU RESTE LA RÉFÉRENCE

Pour apporter la preuve qu'une intervention thérapeutique est bien associée à un bénéfice clinique, on ne peut pas se passer de l'essai clinique bien construit et bien conduit.

Les grands facteurs de confusion

Les 3 principaux facteurs de confusion (l'effet placebo, l'évolution spontanée de la situation pathologique, et la régression à la moyenne) [*v.* tableau], pouvant expliquer une erreur systématique dans la mesure de l'effet du traitement, ou biais, restent une justification essentielle du recours à la meilleure méthodologie possible. Ainsi, l'effet placebo et la régression à la moyenne expliquent une baisse de la moyenne des mesures de pression artérielle chez des hypertendus, supérieure à celle qui est attribuable au seul effet pharmacologique d'un traitement standard. Pour réduire les coûts de recherche, certains ont tenté de promouvoir la méthode dite PROBE, où les essais sont conduits en ouvert. Ainsi, l'étude CAPPP[1] a comparé en ouvert deux groupes de près de 5 500 hypertendus, l'un traité par captopril en première ligne, l'autre par diurétique ou β-bloquant. Malheureusement, les efforts de réalisation de cette étude n'ont pu apporter aucune conclusion : le déséquilibre initial des groupes, attribuable selon toute vraisemblance à ses faiblesses méthodologiques, ôte toute fiabilité à l'interprétation des résultats.

Études d'observation et essais cliniques

Lorsque des discordances existent entre ces 2 approches, la maîtrise des facteurs de confusion permet d'accorder sans hésitation la plus grande confiance aux résultats d'essais cliniques. C'est ainsi le cas pour le traitement hormonal de la ménopause, le traitement par β-carotène ou par vitamine E : les résultats des essais cliniques disponibles montrant l'inefficacité préventive de ces mesures, voire leur nocivité, ont rendu caduques les informations issues des études d'observation (cohortes ou cas-témoins), qui sont soumises aux biais liés aux facteurs de confusion.

LE NIVEAU DE PREUVE EST UNE ENTITÉ COMPLEXE

Certains grands essais ne permettent pas de conclusion définitive sur l'efficacité d'un médicament

Dans l'hypertension artérielle, il est rare qu'un médicament soit donné à doses fixes contre placebo. Le plus souvent, l'essai évalue une stratégie prédéfinie d'escalade de doses et de nombre de médicaments, par rapport à une stratégie de référence. Si l'essai est positif, il devient impossible de décomposer la part qui revient aux médicaments de 1re, de 2e, voire de 3e intention dans la réduction du risque observée. L'usage veut que l'on retienne surtout le médicament de 1re ligne comme un médicament efficace. Il est encore plus habituel de considérer que c'est la réduction de la pression artérielle qui a permis la réduction du risque, indépendamment de tout effet pharmacologique autre. Aucune de ces deux interprétations n'est satisfaisante. De tels plans expérimentaux devraient être évités, avant que l'on ait maîtrisé les éléments de la relation dose-effet de chaque médicament de la stratégie testée, l'effet désignant ici la réduction du risque.

La relation dose-effet est rarement explorée sur des critères cliniques

La certitude d'un effet pharmacologique passe notamment par la démonstration d'une relation entre la dose du médicament et l'effet observé. Une telle démonstration est exceptionnelle dans les essais de prévention cardiovasculaire. Elle vient d'être récemment apportée par la réunion d'un puzzle à plusieurs pièces : l'essai ASCOTT-LLA a montré que 10 mg d'atorvastatine réduisent le risque cardiovasculaire chez l'hypertendu (– 36 % d'accidents coronariens, – 27 % d'accidents cérébrovasculaires). L'étude TNT a montré que 80 mg d'atorvastatine font ▶

Principaux biais et méthodes de prévention opposables

BIAIS OU CAUSE DE BIAIS	MÉSURE MÉTHODOLOGIQUE PRÉVENTIVE
Dépendance de l'hypothèse testée aux données étudiées	Définition initiale de l'hypothèse testée
Évolution spontanée de la situation	Évaluation par comparaison
Régression à la moyenne	Évaluation par comparaison
Effet placebo	Évaluation par comparaison, administration en double aveugle
Biais de sélection (du groupe de comparaison)	Allocation aléatoire
Biais de suivi	Administration en simple aveugle
Biais d'évaluation	Administration en simple aveugle
Biais d'attrition	Analyse en intention de traitement

Tableau

mieux que 10 mg (– 20 % d'accidents coronariens, – 25 % d'accidents vasculaires cérébraux). Une démonstration similaire mais dans un essai plus complexe (A to Z) a été apportée pour la simvastatine.

La démonstration d'une relation dose-effet est un critère important de preuve d'une efficacité thérapeutique. L'existence d'une relation dose-effet ne préjuge en rien du mécanisme sous-jacent de l'effet : la majoration des doses de statine réduit le cholestérol lié aux protéines de basse densité (LDL-cholestérol), mais potentialise aussi leurs autres propriétés pharmacologiques, si bien que le parallélisme entre réduction du cholestérol et diminution du risque ne renseigne pas sur le degré de causalité.

Un essai ne répond pas à toutes les questions cliniques

Les essais cliniques considérés isolément ne permettent par de répondre aux interrogations sur la part de l'effet expliquée par la baisse du facteur de risque. L'approche par méta-régression des essais d'antihypertenseurs utilisée par Staessen ne permet pas de conclure que la modulation de la pression artérielle explique tout. Au contraire, la baisse de pression au-delà de 15 mmHg n'est pas associée à un quelconque bénéfice en termes de risque. Seul le réexamen de l'ensemble des données disponibles, recourant à des méthodes statistiques adaptées, pourrait apporter une réponse satisfaisante. Une première analyse suggère que la réduction du risque expliquée par la baisse de pression artérielle avoisine seulement 50 % pour les accidents vasculaires cérébraux.[2]

LA MÉTHODOLOGIE DE L'ESSAI CLINIQUE PEUT-ELLE ÊTRE UNE CAUSE DE BIAIS ?

L'analyse selon l'intention de traitement est justifiée par le maintien de la comparabilité initiale des groupes, objectif clé du processus de randomisation. Les résultats concernent donc l'effet moyen d'une prise de décision sur une population, intégrant les arrêts de traitement pour intolérance ou autre raison, ou les mises sous traitement dans le groupe placebo du fait d'une aggravation de la situation à traiter. Le respect de l'intention de traiter est indispensable à la preuve qu'un effet existe, mais les écarts au protocole entraînent en moyenne une sous-estimation de la taille réelle de l'effet. Lorsque les résultats des essais sont utilisés pour prédire le bénéfice individuel, la prise en compte des écarts et la modélisation de leur impact permettent de réduire ce biais.

1. **Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, *et al.*** for the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet 1999;353:611-6.

2. **Boissel JP, Gueyffier F, Boutitie F, Pocock S, Fagard R.** Apparent effect on blood pressure is only partly responsible for the risk reduction due to antihypertensive treatments. Fund Clin Pharmacol 2005;19:579-84.

vérifiés aussi chez les participants traités pour un diabète à l'entrée dans l'étude. Cela a été le cas dans l'essai Syst-Eur de stratégie avec la nitrendipine en première intention chez l'hypertendu, ou dans l'étude HOPE avec le ramipril chez des participants à haut risque coronarien, ou encore dans l'étude HPS avec la simvastatine.

D'une façon générale, la réduction relative de risque associée à un médicament donné semble pouvoir être appliquée, même si d'autres médicaments de prévention cardiovasculaire sont prescrits, et ce d'autant que la cible visée est différente.

Comment définir la population cible de la thérapeutique ?

Les premiers essais cliniques ont été consacrés aux populations ayant un niveau élevé du facteur de risque ciblé par la thérapeutique. Les statines ont été évaluées initialement en prévention secondaire avec cholestérolémie élevée (essai 4S), puis en prévention primaire avec cholestérolémie élevée (essai WOSCOPS), enfin dans des populations à cholestérolémie normale (essais CARE et LIPID) voire basse (essai HPS). Les antihypertenseurs ont été évalués dans l'hypertension artérielle sévère, puis chez l'hypertendu modéré et l'hypertendu âgé, enfin dans des populations à haut risque d'accident vasculaire cérébral avec et sans hypertension artérielle (essais PATS et PROGRESS) [fig.1]. Toutes les étapes ont été franchies avec des résultats positifs, le traitement s'avérant bénéfique pour toutes les franges de population progressivement concernées.

L'élargissement de la population cible s'est donc accompagné de la remise en question de la valeur du niveau initial du facteur de risque pour définir les bénéficiaires du traitement pourtant destiné à contrôler ce facteur de risque. On peut rapprocher de cette évolution les preuves d'efficacité des IEC et des β-bloquants chez l'insuffisant cardiaque ou en prévention secondaire après infarctus : cette efficacité est observée même chez des individus ayant une pression artérielle basse avant le traitement.

L'épidémiologie a montré que les différentes définitions de l'hypercholestérolémie ou de l'hypertension artérielle ont toutes été arbitraires, le risque étant le plus faible pour les plus bas niveaux observés du facteur de risque. L'absence de seuil du facteur de risque au-delà duquel apparaîtrait un bénéfice thérapeutique pose le problème de définition de la population cible du traitement, dont les contours deviennent flous si l'on abandonne ces définitions sans support valide. La solution la plus évidente à ce problème consiste à maximiser le bénéfice attendu avec la mise en route du traitement. L'indice le plus souvent utilisé dans cette démarche est le bénéfice absolu, c'est-à-dire la différence de risque apportée par le traitement, et mesurée par comparaison directe des risques entre les 2 groupes, avec et sans traitement, dans les essais cliniques. L'exploration des facteurs de variation de l'intensité de ce bénéfice suggère qu'il varie de façon proportionnelle

au risque non traité, la réduction relative du risque apparaissant comme l'élément le plus stable et caractéristique du traitement. Les indications sont donc définies comme les individus les plus à risque spontanément. La prédiction du risque apparaît alors comme un élément nécessaire à l'indication de traitement. Cette prédiction peut recourir à des équations multivariées, comme celles proposées par l'Anaes (SCORE, Framingham) mais aussi simplement en considérant tout le champ de la prévention secondaire comme une situation à haut risque spontané, et en sélectionnant les autres individus à traiter en prévention primaire comme ceux ayant un certain nombre de facteurs de risque. C'est ainsi qu'ont été recrutées les populations des essais HOPE et HPS, sur lesquels le bénéfice de 2 traitements différents (ramipril et simvastatine respectivement, aux doses maximales applicables à une population large et peu sélectionnée) a été montré tant sur les accidents coronariens, cérébraux, que sur la mortalité totale.

Cependant, ce raisonnement apparaît limité par la puissance du principal facteur de risque cardiovasculaire, l'âge. L'orientation non critique des indications vers les individus à plus haut risque conduirait à ne traiter que les personnes âgées. Afin de résoudre ce paradoxe, il suffit d'intégrer au raisonnement l'espérance de vie après le début du traitement. On s'aperçoit alors que les individus de 40 ans ont un espoir de gain thérapeutique équivalent voire supérieur à celui des individus plus âgés, mais acquis au prix d'une exposition au traitement plus longue.[11]

Pour les antithrombotiques, aucun biomarqueur ne permet de déterminer le niveau de risque de thrombose, ce qui permettrait de revendiquer le statut de facteur de risque. Ce type de traitement est associé à un risque iatrogène hémorragique de niveau non négligeable. Les deux principales familles d'antithrombotiques utilisables en prévention au long cours, les anti-vitamine K et les antiagrégants, ont un niveau d'efficacité et de sécurité différents : les anti-vitamine K sont plus efficaces mais sources de complications hémorragiques plus fréquentes que les antiagrégants (augmentation absolue du risque de complications hémorragiques de 1 % contre 3 ‰ par an), à opposer par exemple à un bénéfice relatif sur le risque d'accident vasculaire cérébral de 60 % contre 30 % en cas de fibrillation atriale. La prédiction du risque d'accident trouve alors tout son sens, permettant d'identifier des individus chez qui le bénéfice du traitement dépasse sans conteste les risques qui lui sont inhérents, et chez qui l'intensité du traitement anticoagulant est justifiée ou non par le rapport bénéfice/risques par rapport à celle du traitement antiagrégant.[12]

Une stratégie alternative au calcul de la réduction de risque attendue est représentée par l'application scrupuleuse des critères d'inclusion et des résultats jugés sur leur signification statistique. Cependant, cette approche n'est pas satisfaisante : elle conduirait ainsi à ne pas proposer de statine systématiquement aux survivants d'accident cérébral ischémique, puisque ce sous-groupe n'a pas encore été spécifiquement étudié. Pourtant, le bénéfice semble extrêmement probable, puisque : 1. une réduction du risque d'accident cérébral ischémique a été observée de façon reproductible dans 3 études majeures (4S, CARE et HPS), avec 1 accident sur 5 évité chez des patients à haut risque coronarien, et un degré de signification statistique incontestable ($p < 0{,}001$) en méta-analyse ; et 2. la réduction du risque semble indépendante du niveau initial de cholestérolémie. La non-prescription d'une statine après accident vasculaire cérébral apparaît comme une stratégie à très haut risque de santé publique.

La variabilité de réponse individuelle est une évidence lorsqu'elle est mesurée sur les critères intermédiaires de pression artérielle, cholestérolémie ou glycémie. La réponse en risque a probablement une variabilité similaire, mais elle est beaucoup plus difficile à mettre en évidence. La variabilité de l'impact de médicaments de classes différentes sur le risque, à efficacité identique sur le critère intermédiaire, a été plusieurs fois illustrée. La méta-analyse sur données résumées n'est pas adaptée à l'exploration de la variabilité d'effet sur le risque : elle

CE QUI EST NOUVEAU

- Les exemples s'accumulent pour illustrer que la prévention cardiovasculaire médicamenteuse ne se déduit pas directement des observations épidémiologiques : la validation de l'hypothèse thérapeutique par l'essai clinique demeure incontournable, mais il est désormais possible d'en apporter des démonstrations empiriques.
- Les facteurs de risque ne représentent plus une porte d'entrée naturelle et unique dans la prévention : les antiagrégants et les statines sont efficaces chez l'hypertendu même sans hypercholestérolémie, les antihypertenseurs sont efficaces chez les diabétiques et, pour certains, chez les survivants d'infarctus, ou d'accident vasculaire cérébral en l'absence de toute hypertension.
- L'abolition des repères arbitraires qu'étaient les seuils de définition des anomalies (hypertension artérielle, hypercholestérolémie) met en exergue la difficulté de la définition de la population cible des thérapeutiques concernées. L'approche risque global ou absolu qui consiste à prescrire chez les individus ayant le risque prédit le plus fort apparaît logique. Cette approche pose néanmoins une série de problèmes non résolus, comme la prescription chez les sujets âgés.
- La modélisation des gains, s'appuyant sur la synthèse de l'ensemble des données disponibles dans les essais thérapeutiques, idéalement au niveau individuel, est la meilleure piste pour optimiser les ressources.
- À côté de la validation de nouvelles cibles (obésité, hyperhomocystéinémie) ou de nouvelles options thérapeutiques (acides oméga 3), la détermination des profils de réponse à une thérapeutique donnée est une autre voie de progrès prometteur.

manque de puissance pour cet objectif, car elle ne permet pas de distinguer l'impact des nombreuses sources de variabilité possibles, comme les différences entre les populations d'études. L'exploration de la variabilité de l'effet sur le risque permet l'individualisation des traitements par l'identification des marqueurs de réponse. Cette approche nécessite la mise en œuvre d'analyses statistiques adaptées sur des bases de données individuelles, qui devraient être exigées par les agences de régulation.

Quelles sont les stratégies d'utilisation des traitements les plus efficaces ?

Lorsqu'un facteur de risque est aisément mesuré et qu'il constitue la cible thérapeutique supposée, il est spontanément adopté comme moyen d'ajustement de la charge thérapeutique individuelle, ou comme critère de réponse individuelle : la réponse sur le facteur de risque est considérée comme un bon prédicteur de la réponse sur le risque. La validité de cette stratégie d'ajustement à la réponse individuelle sur le facteur de risque mérite discussion.

Le bénéfice associé à cette stratégie n'est pas validé formellement. Pour les antiagrégants, l'absence de cible d'ajustement disponible en pratique courante n'a pas empêché la mise en évidence du bénéfice clinique. Pour les antihypertenseurs, 4 essais ont utilisé une stratégie à doses fixes avec une efficacité sur les accidents cérébraux similaire à celle observée avec des doses ajustées à la réponse tensionnelle. Dans une population sélectionnée sur son haut risque d'accident coronarien, l'étude HOPE a montré l'efficacité d'une dose fixe d'IEC, indépendante de la pression artérielle initiale, tant sur les accidents coronariens que cérébraux. Pour les statines, les stratégies en doses fixes se sont montrées aussi efficaces qu'une stratégie ajustée à la réponse biologique, en fait mise en œuvre seulement dans l'essai 4S.

	NOMBRE D'ÉVÉNEMENTS/PATIENT TRAITEMENT	PLACEBO	EN FAVEUR DU TRAITEMENT	EN FAVEUR DU PLACEBO	RÉDUCTION RELATIVE DU RISQUE (EN %) [IC À 95 %]
ACCIDENT					
Hypertensif	163/1 464	235/1 452			32 (17 à 44)
Non hypertensif	144/1 587	185/1 602			27 (8 à 42)
TOTAL	**307/3 051**	**420/3 054**			**28 (17 à 38)**
ACCIDENTS VASCULAIRES MAJEURS					
Hypertensif	240/1 464	331/1 452			29 (16 à 40)
Non hypertensif	218/1 587	273/1 602			24 (9 à 37)
TOTAL	**458/3 051**	**604/3 054**			**26 (16 à 34)**

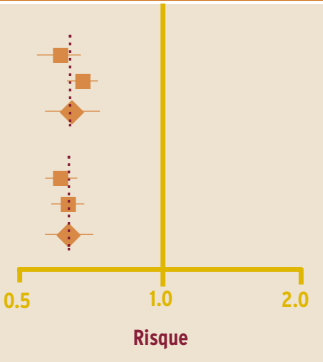

Figure 1 L'étude PROGRESS[15] a montré qu'une stratégie antihypertensive était efficace en prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux avec ou sans hypertension artérielle. IC : intervalle de confiance.

DÉFINITION DES SOUS-GROUPES	SIMVASTATINE	PLACEBO	RISQUE RELATIF (IC 95 %)	Khi² D'HÉTÉROGÉNÉITÉ
Réponse en LDL cholestérol avant randomisation				
Inférieur (< 38 %)	700/3 516 (19,9 %)	911/3 558 (25,6 %)		0,08
Moyenne	649/3 252 (20,0 %)	822/3 272 (25,1 %)		
Supérieur (48 %)	684/3 501 (19,5 %)	852/3 437 (24,8 %)		
TOTAL DES PATIENTS	**2 033/10 269 (19,8 %)**	**2 585/10 267 (25,2 %)**	**0,76 (0,72-0,81) p < 0,0001**	

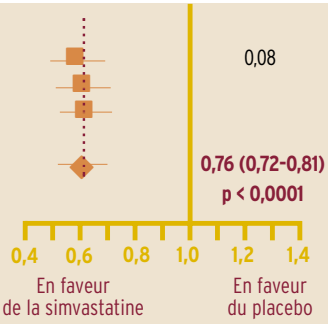

Figure 2 L'étude HPS[16] a révélé que les différences de réponse biologique à la dose fixe de simvastatine ne prédisent en rien la réduction ultérieure du risque cardiovasculaire. La statistique très faible d'hétérogénéité confirme la similarité des résultats entre sous-groupes.

La majoration des doses semble généralement associée à un plus grand bénéfice, même sans prendre en compte la réponse initiale, au prix d'un taux d'événements indésirables plus élevé. Il faut remarquer que la réduction relative associée à la majoration de dose intervient sur un risque spontané déjà réduit par la dose de base. La réduction relative d'une majoration de dose est donc intrinsèquement moins intéressante que l'effet de la dose initiale. Cette majoration de doses devrait donc être réservée aux patients à très fort niveau de risque, chez qui cet investissement moins « rentable » est justifié par un niveau de bénéfice absolu très significatif.

La réponse initiale objectivement mesurée sur le facteur de risque ne prédit pas la réduction de risque ultérieure. Dans l'étude HPS (fig. 2), tous les patients avaient observé une phase test de 4 semaines avec la dose unique de 40 mg de simvastatine, avant la randomisation contre placebo. La réponse observée au cours de cette phase test est apparue totalement déconnectée du bénéfice ultérieur. De façon analogue, l'analyse de la base INDANA suggère qu'une baisse de pression artérielle « cliniquement significative » n'est pas indispensable à l'obtention d'une réduction de risque notable : la baisse de pression artérielle n'expliquerait qu'une part seulement du bénéfice préventif. L'approche de méta-régression proposée par Staessen, mettant en relation la baisse de pression artérielle et la réduction de risque figurée par le rapport des cotes pour les grands essais de prévention cardiovasculaire par les médicaments antihypertenseurs, suggère qu'au-delà d'une baisse de 15 mmHg il n'est pas raisonnable d'attendre un quelconque bénéfice sur les accidents cardiaques ou cérébraux.[13] L'étude HOT, mise en œuvre sur plus de 18 000 patients, n'a pas permis de montrer que l'intensification du traitement antihypertenseur pour renforcer le contrôle de la pression artérielle diastolique en dessous de 90 mmHg était associée à une réduction du risque cardiovasculaire. L'analyse du sous-groupe des diabétiques, mise en avant en 1998, doit être rapprochée de celle du sous-groupe des fumeurs, révélée seulement 5 ans plus tard, montrant une surmortalité significative avec l'intensification du traitement. On connaît les limites théoriques de telles analyses en sous-groupes. En pratique, il n'est pas raisonnable de se fier à l'une et d'oublier les résultats de la seconde.

Ces faits apparaissent en décalage avec les pratiques et les recommandations dans l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie, qui s'appuient implicitement sur l'hypothèse d'isotropie. L'isotropie désigne l'identité de deux relations en fait fort différentes : la relation entre risque et facteur de risque, d'une part observée entre les individus, et d'autre part existant chez un même individu. Cette hypothèse irréaliste, qui justifie notamment la règle « plus c'est bas mieux c'est », ou l'ajustement de la charge thérapeutique en fonction de la réponse tensionnelle, est en désaccord avec nombre des faits expérimentaux exposés dans ce paragraphe.

Concernant l'argumentaire de la poursuite d'une cible thérapeutique, le diabète apparaît comme un facteur de risque particulier en raison des complications microvasculaires qui semblent plus particulièrement liées à l'équilibre glycémique. Ainsi, cet équilibre est une cible plus légitime que le sacro-saint contrôle tensionnel ou la normalisation du bilan lipidique, qui ne bénéficient à ce jour d'aucun fondement scientifique ni même logique.

LES PISTES POUR LES PROGRÈS DE DEMAIN

L'obésité est un facteur de risque cardiovasculaire qui ne semble pas indépendant statistiquement : son impact sur le risque cardiovasculaire serait complètement expliqué par le fait qu'il favorise la survenue d'autres facteurs de risque majeur, comme l'hypertension artérielle, le diabète et les dyslipidémies. Un traitement qui permettrait d'éviter la prise de poids ou de réduire un surpoids, sans altérer le pronostic par des effets adverses, aurait toute chance d'améliorer le pronostic cardiovasculaire. Le rimonabant, antagoniste des récepteurs cannabinoïdes (CB-1) semble un bon candidat.

L'acide folique et la vitamine B12 permettent de réduire l'hyperhomocystéinémie, facteur de risque cardiovasculaire bien connu, comme le déséquilibre d'apport en acides oméga-3. Ces 2 cibles sont en cours d'expertise dans un grand essai clinique français à promotion institutionnelle : l'étude SUFOLOM 3, qui devrait apporter une première réponse à la validité du statut de cible thérapeutique pour ces 2 facteurs de risque.

POUR LA PRATIQUE

- Les grands essais ont montré que l'efficacité des médicaments de prévention cardiovasculaire ne dépend pas du niveau du facteur de risque cible du traitement. La prescription d'un médicament de prévention cardiovasculaire ne peut donc plus reposer sur la seule adéquation entre un facteur de risque de niveau anormal et une thérapeutique ciblée.
- La prédiction du risque, reposant selon les recommandations de l'Anaes sur les équations de Framingham ou de l'étude SCORE, devient un élément de référence pour les indications thérapeutiques, plus informatif que la mesure d'un facteur de risque isolé.
- Le choix des médicaments repose sur l'analyse exhaustive et continue des résultats des essais cliniques, qui apportent une modification rapide des contours de la population cible. Des interfaces modernes doivent être développées pour rendre ces résultats accessibles et sous une forme directement utilisable par le prescripteur. L'aide en ligne à la prescription doit être intégrée aux outils du bureau informatique du prescripteur.

Comme évoqué ci-dessus, certains progrès pourraient venir d'une individualisation des stratégies thérapeutiques, après identification des marqueurs de réponse en risque des différentes interventions disponibles. Cette démarche de recherche nécessite toute la puissance des grandes bases de données de méta-analyse, idéalement complétée par les informations de nature génétique.[14]

IL FAUT RENFORCER LA RECHERCHE CLINIQUE DANS TOUTES SES DIMENSIONS

La quantité d'informations issue d'essais cliniques sur l'efficacité des médicaments en prévention cardiovasculaire est très importante. Pour plus d'une dizaine de médicaments, on est certain qu'ils ont réduit significativement le risque d'accident cardiovasculaire invalidant ou de mortalité totale dans un essai clinique ou une méta-analyse de haut niveau de preuve. Cependant, on dispose de très peu d'informations sur l'optimisation de l'usage des médicaments, concernant notamment la population potentiellement bénéficiaire ou les règles d'ajustement du traitement. Cela peut sans doute être expliqué par le fait que la recherche clinique sur les médicaments de prévention cardiovasculaire est financée presque exclusivement par l'industrie pharmaceutique, qui ne considère pas l'optimisation des stratégies comme rentable en termes de retour sur investissement. En l'absence de comparaison de stratégies satisfaisante, les indications reposent sur un mélange de reproduction des critères d'inclusion des différents essais, et sur la prédiction du bénéfice à attendre de la mise en œuvre du traitement. Les associations de médicaments visant des cibles différentes (pression artérielle, lipides, diabète, thrombose) apparaissent synergiques, et pourraient être préférées aux stratégies courantes de renforcement d'un traitement sur une même cible. La conviction de ces dernières assertions devrait être renforcée par des travaux de modélisation et de simulation d'impact individuel et de santé publique, à partir de l'ensemble des données des essais cliniques réunis en une seule base de données. ■

SUMMARY Cardiovascular prevention and large clinical trials

Large clinical trials of the three last decades have transformed the therapeutic landscape in depth. After putting into question the multi-factorial approach and simplistic models such as that of isotropy, clinical trials have shown to which extent some drugs are an efficacious way of reducing the burden of premature cardiovascular events and of prolonging life. The optimal use of the results from large clinical trials requires a permanent updating process, which is not realistic for the non-specialist physician: dedicated and fitted interfacing tools have to be developed. Practitioners must be trained to use these new concepts and tools.

Rev Prat 2005 ; 55 : 1774-2

RÉSUMÉ Les grands essais de prévention cardiovasculaire

Les grands essais de prévention cardiovasculaire ont profondément modifié le paysage thérapeutique durant ces 30 dernières années. Après avoir remis en cause l'enthousiasme initial de prévention multifactorielle, et des modèles simplistes comme le modèle d'isotropie, les essais cliniques ont montré que les médicaments constituaient un moyen efficace de réduire le fardeau des accidents cardiovasculaires précoces, tout en augmentant la longévité. L'utilisation optimale des résultats des grands essais nécessite une mise à jour constante qui n'est pas raisonnablement accessible au prescripteur non spécialisé : des interfaces dédiées et adaptées doivent être développées. Les prescripteurs doivent être formés à l'utilisation des nouveaux concepts et des outils d'interface en cours de développement.

RÉFÉRENCES

1. **Gueyffier F.** Essais thérapeutiques dans l'hypertension artérielle. Rev Prat 1999;49:512-8.
2. **Egger M, Schneider M, Davey Smith G.** Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. BMJ 1998;316:140-4.
3. **Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents**. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. JAMA 1967;202:1028-34.
4. **Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO.** Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991;338:1281-5.
5. **Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group.** Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. II. Mortality by race-sex and age. JAMA 1979;242:2562-77.
6. **Anonymous.** Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease. Five year study by a group of physicians of the Newcastle upon Tyne region. BMJ 1971;4:767-75.
7. **The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.** Randomised Trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.
8. **UKPDS Group.** Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.
9. **Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group.** A randomized, controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. JAMA 1980;243:661-9.
10. **Smith P, Arnesen H, Holme I.** The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1990;323:147-52.
11. **Kassaï B, Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Cucherat M.** Absolute benefit, number needed to treat and gain in life expectancy: which efficacy indices for measuring the treatment benefit? J Clin Epidemiol 2003;56:977-82.
12. **Glasziou PP, Irwig LM.** An evidence based approach to individualising treatment. BMJ 1995;311:1356-9.
13. **Staessen JA, Wang J-G, Thijs L.** Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. Lancet 2001;358:1305-15.
14. **Arnett DK, Boerwinkle E, Davis BR, Eckfeldt J, Ford CE, Black H.** Pharmacogenetic approaches to hypertension therapy: design and rationale for the Genetics of Hypertension Associated Treatment (GenHAT) study. Pharmacogenomics J 2002;2(5):309-17.
15. **PROGRESS Collaborative Group.** Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033-41.
16. **Heart Protection Study Collaborative Group.** MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
17. **Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M;** STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA2003;290:486-94.

L'auteur n'a pas déclaré de conflits d'intérêts.